INFORME DIÁRIO DE EVIDÊNCIAS | COVID-19 Nº32

BUSCA REALIZADA ENTRE 16 E 18 DE MAIO DE 2020

APRESENTAÇÃO:

*O Informe Diário de Evidências é uma produção do Ministério da Saúde que tem como objetivo acompanhar diariamente as publicações científicas sobre tratamento farmacológico e vacinas para a COVID-19. Dessa forma, são realizadas buscas estruturadas em bases de dados biomédicas, referente ao dia anterior desse informe. Não são incluídos estudos pré-clínicos (*in vitro, in vivo, in silico*). A frequência dos estudos é demonstrada de acordo com a sua classificação metodológica (revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, coortes, entre outros). Para cada estudo é apresentado um resumo com avaliação da qualidade metodológica. Essa avaliação tem por finalidade identificar o grau de certeza/confiança ou o risco de viés de cada estudo. Para tal, são utilizadas ferramentas já validadas e consagradas na literatura científica, na área de saúde baseada em evidências. Cabe ressaltar que o documento tem caráter informativo e não representa uma recomendação oficial do Ministério da Saúde sobre a temática.*

ACHADOS:

FORAM ENCONTRADOS 22 ARTIGOS E 10 PROTOCOLOS

A distribuição da frequência dos artigos por classes de estudos é apresentada segundo a pirâmide de evidências:

SUMÁRIO

FAVIPIRAVIR

REVISÃO SISTEMÁTICA \ REINO UNIDO

Muitos tratamentos têm sido avaliados a fim de realizar o redirecionamento terapêutico para o tratamento da COVID-19, um destes é o Favipiravir. Trata-se de um antiviral, inibidor de RNA polimerase, utilizado no tratamento de EBOLA e Influenza. Foi realizada uma revisão sistemática a partir de uma triagem inicial de 494 estudos e, destes, foram selecionados 29 que descreviam evidências de segurança, 6 (4.299 participantes) destes são clínicos (fase II e III) e somente 2 sobre COVID-19. Não foi realizada a metanálise dos estudos selecionados. Avaliou-se doses diferentes e os possíveis eventos adversos (EAs) relatados, e os resultados sugerem que não há aumento da incidência de eventos adversos com o aumento das doses, embora esse seguimento tenha sido somente por 5 dias. Dos eventos descritos entre o grupo favipiravir/placebo ou favipiravir/comparador, a elevação do ácido úrico teve diferença significativa entre os grupos e apresentou alta proporção no grupo de favipiravir. No grupo de uso do favipiravir, houve uma proporção mais baixa de EAs de grau 1 – 4 e EAs gastrointestinais, um perfil de segurança semelhante aos comparadores. A grande maioria dos estudos utilizou grupo placebo. Portanto, os autores concluem que o favipiravir é relativamente seguro quando utilizado a curto prazo, e devem ser realizados estudos a longo prazo para avaliação de segurança. O aumento do ácido úrico sérico deve ser uma preocupação de segurança, bem como um potencial prolongamento do intervalo Qtc e de teratogenicidade.[1]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, 6/16 critérios foram atendidos. Os critérios de avaliação da metanálise não foram avaliados, pois esta não foi realizada. Nesta revisão classificada como sistemática, a seleção dos artigos e a extração dos dados aparentemente não foi realizada por pares. Não estavam descritas as fontes de fomento dos estudos. Os autores descrevem que, dos 29 estudos selecionados, 16 eram estudos de fase I, portanto, com pacientes saudáveis. Os estudos selecionados foram de curta duração de tratamento com o favipiravir, o que é compatível ao uso na COVID-19. Caso este medicamento seja utilizado como uso profilático, devem-se buscar evidências de segurança do uso de favipiravir a longo prazo. Dos seis estudos clínicos incluídos, somente dois estudos eram com a COVID-19 e em população mais jovem, ou seja, os resultados não podem ser extrapolados para outras populações.

HIDROXICLOROQUINA, CLOROQUINA E AZITROMICINA

REVISÃO SISTEMÁTICA RÁPIDA \ ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA

Os autores descrevem os achados de uma revisão sistemática rápida de evidências disponíveis na literatura a partir de dois questionamentos: 1) Os médicos devem usar cloroquina ou hidroxicloroquina em monoterapia ou em associação com a azitromicina para a profilaxia da COVID-19? 2) Os médicos devem usar cloroquina ou hidroxicloroquina em monoterapia ou em associação com a azitromicina para o tratamento da COVID-19? Nos artigos rastreados, foram avaliados os desfechos de potenciais benefícios e danos para o

uso de HCQ em monoterapia na COVID-19. Foram analisados potenciais benefícios da HCQ (monoterapia) para os seguintes desfechos: a) tempo de conversão de positivo para negativo do teste para SARS-Cov-2, b) avaliação pulmonar nos exames de imagem, c) resolução da febre e de sintomas respiratórios, d) resolução de tosse, e) progressão para a doença grave, f) mortalidade por todas as causas, g) suporte respiratório h) desenvolvimento da síndrome respiratória aguda grave. Nas evidências encontradas de estudos clínicos randomizados e observacionais, concluiu-se que o potencial benefício da HCQ em monoterapia nestes desfechos é incerto. Foram analisados potenciais danos da HCQ (monoterapia) para os seguintes desfechos: a) eventos adversos graves, b) qualquer evento adverso, c) prolongamento do intervalo QTc, c) diarreia, d) disfunções hepáticas, e) dor de cabeça, f) reações cutâneas, g) anemia, h) elevação da creatinina sérica. Nas evidências encontradas de estudos clínicos randomizados e observacionais, concluiu-se que o potencial dano da HCQ (monoterapia) em monoterapia nestes desfechos é incerto. Encontrou-se um estudo observacional com o uso de HCQ/azitromicina com significante aumento do prolongamento de intervalo QTc neste grupo de tratamento. Desta forma, todas as evidências encontradas até o momento são inconclusivas quanto ao benefício e ao dano da HCQ em monoterapia nos desfechos avaliados. Os autores concluem que, embora as evidências sejam inconclusivas, é importante direcionar a atenção para as informações clínicas já conhecidas de pacientes que utilizaram esses medicamentos sem a COVID-19, tais como: danos cardiovasculares, hematológicos, neurológicos e oftalmológicos. Eles reiteram que o uso desse medicamento seja dentro de um estudo clínico e que o paciente participe também na tomada de decisão. Além disso, o uso indiscriminado de antibióticos contribui para o aumento de resistência a antimicrobianos e é uma possível ameaça à saúde pública.[2]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta #*AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*#, 05/16 critérios foram atendidos. Não foi realizada a metanálise e quatro critérios de avaliação não eram aplicáveis. Os autores discutiram os achados e categorizam a evidência na forma de revisão sistemática rápida. Não descrevem as bases de dados que foram extraídos os artigos, bem como o processo de seleção e extração destes dados. A lista com os motivos de exclusão dos artigos não foi demonstrada. Ao discorrer sobre os estudos, não detalha a população e a terapêutica do grupo comparador, embora citem os desfechos e o tipo de estudo. As fontes de fomento dos estudos não foram descritas.

HIDROXICLOROQUINA/CLOROQUINA + AZITROMICINA

REVISÃO SISTEMÁTICA RÁPIDA \ *BRASIL*

Trata-se de uma revisão sistemática rápida sobre a eficácia e segurança do uso da cloroquina/hidroxicloroquina em associação com azitromicina para tratamento da COVID-19. Foram selecionados 11 estudos e 13 protocolos de estudos clínicos em andamento e os desfechos avaliados foram mortalidade ou alta hospitalar, tempo de hospitalização, presença de efeitos adversos e desfechos laboratoriais (como carga viral ou concentração sérica de LDH ou IL-6). Concluem que o benefício documentado da hidroxicloroquina/cloroquina e azitromicina é ainda limitado e incerto. Deve-se ter cautela ao usar hidroxicloroquina ou cloroquina em associação com azitromicina, pois pode aumentar o risco de complicações cardíacas, provavelmente pelo efeito sinérgico de prolongar o intervalo QT.[3]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, 11/16 critérios foram atendidos (3 critérios não eram aplicáveis, pois não foi realizada metanálise). Apesar de ser uma revisão rápida, foi bem conduzida, apresentando como principal limitação, apontada pelos autores, o fato de os estudos apresentarem alto risco de viés, dificultando uma conclusão.

CORTICOIDES

REVISÃO SISTEMÁTICA RÁPIDA \ *BRASIL*

Trata-se de uma revisão sistemática rápida quanto à eficácia e segurança do uso de corticoides para tratamento da COVID-19. Foram selecionados onze estudos, sendo sete de coorte histórica e quatro séries de casos. Foram identificados também 16 protocolos de pesquisa em andamento. Com base nos estudos de coorte disponíveis até o momento, os autores apontam que os corticoides não reduziram a mortalidade significantemente quando comparados ao grupo que não utilizou o medicamento. Contudo, as evidências levantas por esta revisão são fracas devido a limitações dos estudos incluídos e o benefício documentado do uso de corticoides é limitado. Ensaios clínicos amplos, com maior número de pacientes, são necessários para oferecer evidências robustas.[4]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, 11/16 critérios foram atendidos (3 critérios não eram aplicáveis, pois não foi realizada metanálise).

REMDESIVIR

COORTE PROSPECTIVA \ *ITÁLIA*

Nessa coorte prospectiva aberta, 35 pacientes diagnosticados com COVID-19 receberam o tratamento com remdesivir (200 mg no primeiro dia e 100 mg/dia nos dias seguintes), como uso compassivo. Além disso, pacientes que faziam uso de lopinavir/ritonavir tiveram essa terapia interrompida e pacientes que faziam uso de hidroxicloroquina puderam continuar com o tratamento. Dezoito pacientes iniciaram o tratamento na UTI e dezessete na enfermaria. Pacientes da UTI: no décimo dia de tratamento, quatro pacientes apresentaram uma melhora no status de hospitalização (um ainda estava hospitalizado, mas não exigia suplementação de oxigênio e três foram desmamados da ventilação invasiva), dez ainda estavam em ventilação invasiva e quatro haviam morrido; no 28º dia de seguimento, seis pacientes receberam alta e um foi desmamado da ventilação invasiva, três ainda estavam em ventilação mecânica e os outros oito morreram. Pacientes na enfermaria: no décimo dia de uso do remdesivir, seis pacientes haviam melhorado (um recebeu alta, três não precisavam mais suplementação de oxigênio, e dois ainda estavam

hospitalizados, mas não necessitavam mais de terapia de alto fluxo e/ou ventilação mecânica não-invasiva); dez pacientes necessitavam de terapia de alto fluxo e/ou ventilação mecânica não-invasiva e um morreu; no 28º dia de acompanhamento, dos 15 pacientes restantes, 14 receberam alta e um continuou hospitalizado. Dentre os efeitos adversos notados pelos autores, o mais frequente foi a hepatotoxicidade, que se fez presente em 15 pacientes. A lesão renal aguda esteve presente em quatro pacientes internados na UTI, dos quais três morreram. Os autores concluem dizendo que o remdesivir pode beneficiar pacientes com COVID-19 hospitalizados fora da UTI, onde o resultado clínico foi melhor e apresentou menos efeitos adversos.[5]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 6 de 11 critérios foram atendidos e 2 não se aplicavam, o que indica qualidade metodológica mediana. Não houve um grupo controle, o que poderia trazer maior confiabilidade aos resultados encontrados. O número amostral é uma outra limitação desse estudo. Os autores citam o uso inicial de lopinavir/ritonavir, que foi interrompido antes do início do tratamento com remdesivir, como um fator de confusão, mas não discutem a influência do uso concomitante de hidroxicloroquina para os desfechos dos pacientes. Além disso, o estudo teve financiamento da Gilead, fabricante do remdesivir.

INTERFERON-ALFA 2B, LOPINAVIR/RITONAVIR, NOVAFERON, CORTICOSTEROIDES E FLUOROQUINOLONA

COORTE RETROSPECTIVA \ *CHINA*

Nesse estudo, os autores analisaram dados demográficos, histórico médico, histórico de exposição, comorbidades subjacentes, sintomas, achados laboratoriais, tomografias computadorizadas e tratamento de 40 pacientes de três hospitais chineses. Os antivirais lopinavir/ritonavir foram administrados em 97,3% dos pacientes, porém não foi possível observar associação de sua eficácia na recuperação dos pacientes, devido a falta de braço controle. Cerca de 50% dos pacientes receberam Interferon-alfa 2b e melhoraram os teores séricos de potássio e cálcio. Aproximadamente 30% dos pacientes receberam corticosteroides e apresentaram uma diminuição significativa na concentração de creatina quinase. A terapia com novaferon foi administrada em 35% dos pacientes, mas não surtiu efeito na replicação viral. Quase 60% dos pacientes tratados com fluoroquinolona apresentaram efeitos adversos na função hepática e renal. Todos os pacientes se recuperaram e receberam alta.[6]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 5 de 11 critérios foram atendidos e 2 não se aplicavam, o que indica razoável qualidade metodológica. As principais limitações do estudo foram a ausência de um grupo controle e pequeno número amostral. Além disso, não é clara a forma como os autores descrevem o tratamento administrado e os desfechos.

PLASMA CONVALESCENTE

ENSAIO CLÍNICO NÃO RANDOMIZADO \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Neste estudo aberto e multicêntrico, os pesquisadores descrevem a avaliação da segurança após infusões intravenosas de plasma convalescente (ABO compatível) em 5000 pacientes hospitalizados com COVID-19 grave ou com alto risco de progressão para COVID-19 grave e com risco de vida. Os autores destacaram que 66% desses pacientes (n = 3.316) se encontravam em unidades de terapia intensiva (UTI) e todos faziam parte de um Programa de Acesso Expandido, de iniciativa do FDA. O desfecho primário utilizado para avaliação da segurança foi a incidência e relação dos eventos adversos graves (EAG), incluindo morte. Como resultados, foi observado que a incidência de < 1% para todos os EAG nas primeiras quatro horas após as infusões de plasma convalescente, incluindo a taxa de mortalidade (0,3%). Dos 36 EAG observados, 25 foram relatados como eventos relacionados às infusões, incluindo mortalidade (n = 4), sobrecarga circulatória associada à transfusão (n = 7), lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão (n = 11) e reações transfusionais alérgicas graves (n = 3). No entanto, após avaliação por equipe médica, apenas 2 EAG (de 36) foram definitivamente relacionados às transfusões de plasma convalescente. A taxa de mortalidade em sete dias foi de 14,9% (n = 602) (IC 95%: 13,8% a 16,0%). Dos 3.316 pacientes internados em UTI, foram observados 456 óbitos (16,7%, IC 95%: 15,3% a 18,1%). Dos 1.682 pacientes em enfermarias, o número de mortes foi de 146 (11,2%, IC 95%: 9,5% a 12,9%). Em conclusão, os autores informam que, dada a natureza mortal do COVID-19 e a grande população de pacientes críticos incluídos nessas análises, a taxa de mortalidade não pareceu excessiva. Esses indicadores iniciais sugerem que a transfusão de plasma convalescente é segura em pacientes hospitalizados com COVID-19 grave.[7]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Quasi-Experimental Studies* (*non-randomized experimental studies*), 06/09 critérios foram atendidos. Não houve grupo controle. Não está claro qual foi o tempo de seguimento utilizado, nem se todos os pacientes foram acompanhados por esse período. Uma vez que os próprios autores relatam que houve falta de treinamento da equipe do estudo, é possível que os desfechos (EAG) não tenham sido computados de maneira confiável. Por fim, trata-se de um relatório preliminar de dados de segurança da terapia com plasma convalescente em um programa de acesso expandido que envolve mais de 14 mil pacientes. Seus achados não devem ser interpretados como evidências de eficácia, ponto a ser abordado em outras avaliações.

TOCILIZUMABE

ENSAIO CLÍNICO NÃO RANDOMIZADO \ *ITÁLIA*

Trata-se de estudo prospectivo que verificou a eficácia de tocilizumabe (TCZ – *off-label*) em pacientes acometidos severamente por COVID-19 em 4 hospitais da cidade de Torino, Itália. O acompanhamento se estendeu por 14 dias, em que 63 pacientes receberam 8 mg/kg de TCZ intravenoso ou 324 mg subcutâneo,

incluindo segunda dose em 24 horas para 52 pacientes. O desfecho primário observado foi a segurança do fármaco, enquanto desfechos secundários foram a recuperação da condição respiratória e de parâmetros laboratoriais. Todos os pacientes também foram tratados com lopinavir/ritonavir (71,4%) ou darunavir/cobicistate (28,6%). A taxa de mortalidade após 14 dias foi de 11%, representada por pacientes que receberam duas doses do fármaco, não havendo diferença quanto a via de administração (OR = 1,16; IC 95%: 0,24 – 5,65; *p* = 0,858). Em 25 pacientes admitidos com febre, apenas um não apresentou melhora do sintoma nas primeiras 24 horas de infusão de TCZ. Foi observada recuperação nos níveis médios de proteína c-reativa, D-dímero e contagem de linfócitos, assim como na condição respiratória. Ao contrário, não foi observada recuperação nos níveis de LDH. Até o dia 14 de acompanhamento, de 5 pacientes haviam sido submetidos à ventilação mecânica, 1 faleceu e outros 2 continuaram sob a intervenção. Uma tendência foi observada para os níveis de D-dímero serem preditores de óbito (HR = 5,01; IC 95%: 1,04 – 29,17). Como consequência do uso de TCZ, foi observado aumento nos níveis de IL-6, principalmente no dia 14 de acompanhamento. Não foram observados efeitos adversos decorrentes do uso de TCZ. Além disso, a administração da droga esteve associada à probabilidade de sobrevivência dos pacientes (HR = 2.2; IC 95%: 1,3 – 6,7, *p* < 0,05). Os autores discutem que os resultados mostraram segurança e melhora da condição dos pacientes com o uso de TCZ. Contudo, afirmam a necessidade de estudos clínicos randomizados com atenção especial às doses e vias de administração.[8]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta para avaliação do risco de viés da Cochrane, o estudo apresenta risco de viés alto. Trata-se de um estudo de um único braço, não apresenta grupo para comparação, implementação de placebo, não há aleatorização, o acompanhamento dos pacientes é limitado e pode haver confusão devido a administração de outros fármacos. Sendo assim, os resultados precisam ser interpretados com cautela e necessitam ser apoiados por ensaios clínicos randomizados para uma melhor compreensão da eficácia e segurança de tocilizumabe.

AMLODIPINA E NIFEDIPINO

COORTE RETROSPECTIVA \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

O estudo verifica a relação entre o uso de amlodipina e nifedipino e menor taxa de óbitos em acometidos por COVID-19. Foram acompanhados 65 pacientes com 65 anos ou mais, com entrada no hospital entre os dias 27 de fevereiro de 2020 e 13 de abril. Os desfechos observados foram alta do hospital ou óbito. Necessidade de intubação e ventilação mecânica também foram observados como desfecho secundários. Adicionalmente, um tratamento padrão foi implementado a todos os pacientes, incluindo com maior frequência antibióticos, hidroxicloroquina, fluidos intravenosos, esteroides e heparina. O grupo tratamento foi composto por 24 indivíduos e prescritos com nifedipino e/ou amlodipina além do tratamento padrão. Foram omitidas as doses utilizadas no tratamento padrão e para nifedipino e/ou amlodipina. Por sua vez, o grupo controle foi formado por 41 indivíduos e tratado apenas com o tratamento padrão. Foi observado diferença significativa de óbitos entre os grupo, 12 no grupo tratamento e 35 no controle (50% *vs.* 85%; *p* = 0,0036). A taxa de pacientes do grupo tratamento

também foi significativamente menor para a necessidade de intubação e/ou ventilação mecânica (4,2% *vs.* 61%; *p* = 0,0026). Os autores discutem que, para pacientes hipertensos com COVID-19, amlodipina e nifedipino devem ser considerados como primeira opção de tratamento. Em adição aos resultados observados, e com base na análise de outros estudos, os autores recomendam protocolo composto por vasodilatadores, diuréticos anticoagulantes, esteroides e antivirais: nifedipino (30 – 90 mg diariamente) ou amlodipina (5 – 10 mg diariamente); acetazolamida (125 mg a cada 12 horas); enoxaparina (1mg/kg diariamente ou duas vezes ao dia); metilprednisolona (80 mg e após 40 mg a cada 12 horas).[9]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 7 de 10 critérios elegíveis foram atendidos. No entanto, uma análise crítica permite ponderar sobre algumas limitações que impedem admitir o estudo como uma evidência científica de qualidade. O estudo demonstra amostra reduzida e em um único hospital, não há medidas de risco relativo e omite as doses administradas dos fármacos. Além disso, não há estratégias para lidar com os fatores de confusão observados.

METILPREDNISOLONA E IMUNOGLOBULINA

COORTE \ *ITÁLIA*

Foi realizado um estudo observacional com o objetivo de descrever a incidência e características dos novos casos de doença semelhante a Kawasaki em crianças atendidas durante a epidemia de SARS-CoV-2 em um hospital na Itália. A doença de Kawasaki é uma vasculite aguda e, geralmente, autolimitada dos vasos de médio calibre, que afeta quase exclusivamente crianças. Foi realizada análise de prontuários médicos no período de 2015 a 2020, dividindo os pacientes em dois grupos, conforme data de apresentação. O grupo 1 foi composto por casos atendidos nos 5 anos anteriores à epidemia local de SARS-CoV-2 (1 de janeiro de 2015 a 17 de fevereiro de 2020) e grupo 2 de crianças atendidas do período de 18 de fevereiro a 20 de abril de 2020. A apresentação da doença foi comparada antes e depois da COVID-19, mencionando que todos os casos do grupo 2 foram tratados com imunoglobulina intravenosa a 2 g/kg e aspirina (50 a 80 mg/kg/di durante 5 dias), ou aspirina (30 mg/kg/dia) mais metilprednisolona (2 mg/kg por/dia, durante 5 dias), seguido por uma redução gradual de metilprednisolona por 2 semanas. No grupo 1, 19 pacientes foram diagnosticados em cinco anos, e no grupo 2, 10 pacientes foram diagnosticados em um mês (incidência de 0,3 por mês *vs.* 10/mês; *p* < 0,0001). A incidência da doença de Kawasaki no grupo 1 foi de 0,019% (IC95%: 0,002 a 0,0019), em comparação com 3,5% (IC95%: 3,5 a 3,6) no grupo 2 (*odds ratio* 184; *p* < 0,0001). Oito de dez pacientes testados no grupo 2 foram positivos para SARS-CoV-2. Os autores concluíram que existe associação entre SARS-CoV-2 e doença semelhante a Kawasaki na população pediátrica.[10]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, foram atendidos 6/9 critérios aplicáveis.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136

CLOROQUINA + AZITROMICINA, E CLOROQUINA + AMOXICILINA

COORTE RETROSPECTIVA \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Foi realizado um estudo para comparar o risco de eventos adversos cardíacos entre as combinações de cloroquina + azitromicina (CLQ +AZM) e cloroquina + amoxicilina (CLQ + AMX). Foram analisados dados retrospectivos no período de 2005 a 2018 de pacientes com doenças autoimunes que fizeram uso de AZM ou AMX por 5 dias ou mais, durante o tratamento com CLQ. Foram identificados dois eventos de parada cardíaca súbita/arritmias ventriculares entre mais de 145.000 usuários combinados. A incidência ajustada de sintomas cardíacos entre os usuários de AZM e AMX foi de 276 *vs.* 254 por 10.000 pessoas/ano, com uma taxa de risco ajustada de 1,10 (IC 95%: 0,62-1,95). Os autores concluíram que o uso combinado de CLQ + AMX em doses rotineiras não mostrou aumentos nas arritmias, porém ressaltam que as doses para os tratamentos avaliados no estudo são menores que aquelas que estão sendo avaliadas para o tratamento da COVID-19 (ex.: lúpus eritematoso, 125 – 250 mg de CLQ/dia, e para a COVID-19 (1.000 mg de CLQ no dia 1, seguida por 500 mg/dia por 4 a 7 dias de tratamento total). Ainda, cuidados adicionais devem ser tomados em relação a automedicação em razão da possibilidade de arritmias.[11]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, foram atendidos 9/10 critérios aplicáveis. A principal limitação foi a não inclusão de resultados das combinações das medicações em pacientes da COVID-19, para os quais as doses sugeridas são superiores aquelas utilizadas por pacientes com outras doenças crônicas.

HIDROXICLOROQUINA

COORTE RETROSPECTIVA \ *CHINA*

Trata-se de uma análise de coorte retrospectiva de pacientes internados no hospital de Tongji em Wuhan, China. Foram analisados os prontuários de 550 pacientes com COVID-19 em estado crítico, com idade média de 68 anos. Dessa forma, 48 pacientes receberam hidroxicloroquina – HCQ (200 mg, via oral, duas vezes ao dia, de 7 a 10 dias), e os 502 restantes receberam outros tratamentos (sem hidroxicloroquina, NHCQ). Os tratamentos basais foram comparáveis para esses dois grupos, incluindo antivirais, imunoglobulina e antibióticos. Houve diferença quanto ao uso de interferon (0% no grupo HCQ e 10,8% no grupo NHCQ, p = 0,01). Não houve diferença nas características basais, incluindo idade, sexo, comorbidades, bem como gravidade da doença entre os grupos. A mortalidade total da coorte foi de 44,9%, sendo 9/48 (18,8%) pacientes tratados com HCQ e 238/502 (47,4%, P < 0,001) no grupo NHCQ. O tempo de permanência hospitalar antes da morte foi maior nos pacientes com HCQ do que no grupo NHCQ (15 *vs.* 8 dias, p = 0,027). Por isso, os autores sugerem que o uso da HCQ prolongou o tempo de sobrevida dos pacientes. Os resultados mostraram que o uso de HCQ foi associado a um risco de mortalidade significativamente reduzido (HR ajustado: 0,36; IC95%: 0,18-0,75; P = 0,006). Os testes de

laboratório mostraram que a HCQ reduziu significativamente os níveis de IL-6 no plasma 22,2 pg/ mL para 5,2 pg/mL (P = 0,002) no grupo HCQ, mas há pouca alteração nos pacientes do grupo NHCQ (21,3 pg/mL para 20,2 pg/mL, P = 0,05). Além disso, os autores sugerem que, quando os níveis de IL-6 eram superiores a 60 pg/ mL, os pacientes eram mais graves. Dessa forma, para pacientes com níveis de IL-6 superiores a 60 pg/mL, o tratamento com HCQ reduziu a fatalidade de 71,2% (37/52) para 44,4% (4/9) no controle. Os autores sugerem que os pacientes com níveis mais altos de IL-6 eram mais graves e tinham maior mortalidade, e a HCQ teve um efeito mais forte na redução dos níveis de IL-6 nesses pacientes. Os autores concluem que a HCQ reduz o risco de morte de pacientes críticos com COVID-19 sem toxicidade aparente, e seu mecanismo de ação é provavelmente mediado pela inibição de citocinas inflamatórias.[12]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 6/11 critérios foram atendidos. O estudo não identificou fatores de confusão, nem estratégias para lidar com estes. Como o tempo de seguimento não foi declarado, não é possível saber se foi suficiente. Da mesma forma, perdas de seguimento não foram declaradas, tampouco estratégias para lidar com esses possíveis dados faltantes. Por fim, os grupos eram muito discrepantes em tamanho. Logo, não é possível concluir, com base nesse estudo, a eficácia da hidroxicloroquina para pacientes com COVID-19.

TOCILIZUMABE

CASO-CONTROLE \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Foi realizado um estudo retrospectivo em pacientes positivos para COVID 19 com síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) que necessitavam de ventilação mecânica. Um grupo foi definido como caso e foram tratados com Tocilizumabe (TCM), outro grupo que não recebeu tratamento com TCM foi denominado controle. Os dois grupos foram comparados em relação a mortalidade e o tempo de permanência no hospital. Foram analisados ??94 pacientes com SDRA para COVID-19, 44 casos e 50 controles. O tempo de permanência na internação dos casos foi superior ao dos controles (17,9 dias), a taxa de sobrevida global foi de 61,36% nos casos em comparação com 48% nos controles, com $p < 0,00001$. O número necessário para tratar (NNT) foi de 7,48, o que significa que a cada 8 paciente tratados, 1 não morrerá. Os autores concluíram que os casos tratados com TCM tiveram melhores resultados que os não tratados em relação à sobrevida, porém, os resultados devem ser interpretados com cautela, pois trata-se de estudo retrospectivo e a mortalidade é afetada por múltiplos fatores de confusão, sendo necessário aguardar os resultados de ensaios clínicos randomizados em andamento para reforçar os achados desse estudo.[13]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Control Studies*, foram atendidos 8/10 critérios. Não foram apresentadas medidas ajustadas para os possíveis fatores de confundimento. Além disso, as tabelas completas do estudo não estavam disponíveis e o artigo ainda não foi aprovado em revista revisada por pares.

HIDROXICLOROQUINA E AZITROMICINA

TRANSVERSAL \ *FRANÇA*

Neste estudo, o objetivo foi examinar a segurança da hidroxicloroquina com ou sem azitromicina em relação ao intervalo QT em pacientes com COVID-19 internados em UTI. Quarenta pacientes com COVID-19 (idade mediana de 68 anos [58-74 anos], sendo 32 homens [80%]) foram incluídos. Trinta pacientes (75%) necessitaram ventilação mecânica invasiva e 25 (63%) receberam drogas vasoativas. A hidroxicloroquina com ou sem azitromicina foi administrada a 18 (45%) e 22 pacientes (55%), respectivamente. A maioria dos pacientes (37 [93%]) mostrou um aumento no QTc após a administração da terapia antiviral. O QTc prolongado foi observado em 14 pacientes (36%) (10 com QTc > 60 milissegundos e 7 com QTc ?500 milissegundos) após um período de tratamento antiviral de 2 a 5 dias. Entre os pacientes tratados com hidroxicloroquina e azitromicina, 6 de 18 pacientes (33%) tiveram um aumento no QTc de 500 milissegundos ou mais em comparação a 1 de 22 pacientes (5%) tratados apenas com hidroxicloroquina (p = 0,03). Relatam ainda que o monitoramento cuidadoso dos pacientes (incluindo monitoramento contínuo do intervalo QTc, ECGs diários e exames laboratoriais) levou a uma interrupção desses medicamentos em 17 pacientes (42,5%) e pode ter evitado outras complicações, incluindo o Torsades de Pointes. Concluem que intervalos de QTc aumentaram em mais de 90% dos pacientes levantando preocupações sobre o uso generalizado de hidroxicloroquina, com ou sem azitromicina, para tratar COVID-19 em locais onde os pacientes não podem ser monitorados adequadamente.[14]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies* 6/8 critérios foram atendidos. Como principal limitação, deve-se citar o fato de que alguns pacientes receberam outros medicamentos que podem levar a aumento no QTc, porém os autores não deixam claro em qual grupo esses indivíduos estavam alocados. Além disso, o número amostral em cada grupo é relativamente pequeno. Contudo, este registro serve como alerta para monitoramento contínuo de pacientes que fazem o uso da HCQ, sobretudo quando combinado com a azitromicina.

TOCILIZUMABE

SÉRIE DE CASOS \ *ITÁLIA*

Neste artigo, os autores relatam uma série de casos de 3 pacientes com pneumonia por COVID-19 (sem necessidade de ventilação mecânica), que foram tratados com uma dose única de 162 mg de tocilizumabe (TCZ), via subcutânea (SC). Todos os pacientes apresentavam tosse, febre e dificuldade para respirar, no momento da admissão. Paciente 1: mulher de 61 anos com dislipidemia admitida em 31/03/2020; em tratamento prévio com azitromicina (AZC), lopinavir/ritonavir e hidroxicloroquina (HCQ), ao qual foi adicionado piperacilina/tazobactam; com necessidade de suporte de oxigênio por cânula nasal. Devido à persistência da dispneia e com base nos achados radiológicos e no nível sérico de IL-6 (106,1 pg/mL), o TCZ foi administrado em 01/04/2020. Paciente 2: mulher de 57 anos, com diabetes, hipertensão, obesidade e depressão, admitida em 29/03/2020; teve tratamento antiviral

com HCQ + AZC; com suporte de oxigênio iniciados na admissão. A concentração plasmática de IL-6 foi de 72,65 pg/mL após três dias, com piora dos sintomas e persistência da febre. Então, TCZ foi administrado em 03/04/2020. Paciente 3: homem de 56 anos com diabetes, hipertireoidismo, doença renal crônica, esteatose hepática e hipertensão, admitido em 01/04/2020; tratamento com HCQ + AZC; com necessidade de suporte de oxigênio. Devido à piora da pneumonia, piperacilia/tazobactam foram adicionados à terapia. A função respiratória continuou piorando, então em 09/04/2020, TCZ foi administrado. Em relação aos resultados de segurança, os autores informam que nenhum efeito adverso foi observado após as administrações de TCZ nos três pacientes. Sobre a eficácia, foi descrito que todos os pacientes apresentaram resultados clínicos favoráveis, com diminuição da febre, redução da oxigenoterapia, e clara melhoria dos achados radiológicos (por TC de tórax). Redução nos níveis de biomarcadores da inflamação (IL-6) após 1 semana da administração do TCZ também foram relatados (de 106,1 pg/ml a 6,32 pg/mL, para a Paciente 1; de 72,65 a 5,55 pg/mL, para a Paciente 2; de 64,3 ng/mL a 40,5 ng/mL, para o Paciente 3). Os autores concluem informando que os resultados dessa série de casos parecem apoiar a eficácia e tolerabilidade da administração via subcutânea de TCZ, em pacientes com COVID-19, pelo menos naqueles com pneumonia que não necessitam de ventilação mecânica.[15]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Series*, 02/10 critérios foram atendidos. Um critério não pôde ser aplicado, uma vez que não houve análise estatística de dados no estudo. Os critérios de inclusão de pacientes não foram descritos no artigo. Não houve menção de confirmação dos casos de COVID-19, avaliados por algum método válido (por exemplo, RT-PCR). Não ficou claro se a inclusão dos participantes foi de forma consecutiva ou se houve inclusão completa. Não há informação sobre as características demográficas dos pacientes, nem foram reportadas as informações demográficas do(s) local(is)/clínica(s) onde o estudo foi executado.

HIDROXICLOROQUINA

RELATO DE CASOS \ *TURQUIA*

Três pacientes pediátricos foram diagnosticados com a COVID-19 e seus resultados foram positivos para SARS-CoV-2 por PCR. Esses pacientes desenvolveram reações cutâneas, dois apresentaram essa reação logo após o início dos sintomas e o terceiro, a reação ocorreu após o uso de hidroxicloroquina (HCQ), ao longo da hospitalização. A paciente de 8 meses de idade, sexo feminino, apresentou erupção cutânea eritematosa e uma manifestação cutânea com aparência semelhante à roséola. Nesta paciente, as erupções cutâneas duraram dois dias e ambas desapareceram concomitantemente. Um segundo paciente, com 11 anos de idade, apresentava erupção cutânea maculopapular e coceira no momento da admissão hospitalar com duração de cinco dias. O terceiro paciente, 17 anos e do sexo masculino, desenvolveu no quarto dia de internação uma erupção cutânea maculopapular leve e coceira. Este paciente estava no terceiro dia de tratamento com HCQ e, após descontinuar esse tratamento, a reação cutânea desapareceu. Nos três pacientes, as erupções cutâneas iniciaram no rosto e prosseguiram para as extremidades e tronco. Os padrões de coagulação estavam normais. As características morfológicas

das erupções cutâneas foram variáveis. As erupções que ocorreram nesses pacientes estavam em forma maculopapular. Não há correlação entre a exacerbação da erupção cutânea e a gravidade da doença. Os autores concluíram que o aparecimento das erupções cutâneas podem ocorrer em pacientes pediátricos diagnosticados com a COVID-19 que são tratadas ou não com a hidroxicloroquina. Eles referem que nenhum caso na literatura foi descrito, até o momento, sobre o aparecimento de reações cutâneas a partir do uso ou não de HCQ para o tratamento da COVID-19.[16]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 3/8 critérios foram contemplados. Os autores não descreveram de forma detalhada as características clínicas e demográficas dos pacientes. Os métodos diagnósticos e resultados de exames laboratoriais não estavam descritos. A evolução dos pacientes não estava claramente descrita, bem como a terapêutica utilizada além da hidroxicloroquina. Não houve menção de possíveis eventos adversos ou a ausência deles. Além disso, os autores não discorreram, de forma ampla, em sua discussão sobre os dados disponíveis na literatura.

TOCILIZUMABE

RELATO DE CASO \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Trata-se de relato de caso de uma paciente de 58 anos acometida por esclerose múltipla que contraiu COVID-19 e desenvolveu síndrome respiratória aguda e tempestade de citocinas. A paciente tinha histórico de consumo de interferon beta 1a, acetato de glatirâmero, e natalizumab; e fingolimode desde 2011. Cinco dias após ser diagnosticada com SARS-CoV-2, a paciente desenvolveu dispneia e pneumonia, sendo tratada com hidroxicloroquina e azitromicina, suspensas as demais drogas de uso contínuo. Após três dias e com agravo da pneumonia, a paciente foi intubada e deslocada para unidade de cuidado intensivo, sendo administrado 600 mg de tocilizumabe por via intravenosa e submetida a suporte hemodinâmico. Em seguida, o nível de IL-6 atingiu > 400 pg/mL e a contagem de linfócitos normalizou entre os dias 9 – 12. Após esse período, a paciente foi extubada e os níveis de marcadores inflamatórios voltaram a níveis normais. No dia 14, a paciente recebeu alta e o fingolimode foi reiniciado. Como efeitos adversos, foram relatados alteração no paladar e olfato. Os autores discutem que a COVID-19 pode levar à desregulação nos níveis de citocinas pró-inflamatórias e que a identificação precoce do fenômeno pode melhorar o prognóstico dos pacientes. No caso exposto, tocilizumabe é efetivo e não agravou a esclerose múltipla pré-existente.[17]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 7/8 critérios foram contemplados. Como fragilidades, observa-se que não houve descrição clara sobre os aspectos demográficos da paciente, assim como não foram discutidas possíveis confusões relacionadas à administração concomitante de hidroxicloroquina e azitromicina. Por último, ressalta-se que o tipo de estudo não permite extrapolação ou definição de protocolos para outros pacientes.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

PLASMA CONVALESCENTE

REVISÃO NARRATIVA \ *ALEMANHA, CHINA, HOLANDA E ÁUSTRIA*

Nesta revisão, os autores atualizam o papel da terapia de plasma convalescente (PC) no tratamento da COVID-19. O primeiro relato do uso de PC no tratamento da COVID-19 foi feito por Shen *et al.* (2020). Nesse estudo, cinco pacientes que não responderam a terapias antivirais e com esteroides, demonstraram melhora clínica e negativação da carga viral após as primeiras infusões de PC. No segundo relato, Ahn *et al.* (2020) apresentam dois pacientes idosos que se recuperaram da COVID-19 após tratamento combinado de PC e esteroides. O maior relatório sobre pacientes tratados com PC foi realizado por Duan *et al.* (2020). No estudo, eles avaliaram de forma prospectiva 10 pacientes gravemente doentes com infecção confirmada por SARS-CoV-2. Além de confirmar a segurança da terapia, os autores observaram melhora dos sintomas clínicos e a normalização dos parâmetros laboratoriais dentro de três dias após a primeira transfusão de PC. No estudo mais recente, Ye *et al.* (2020) descreveram os achados de seis pacientes que receberam infusões de PC. Todos apresentaram melhora clínica e negativação viral dentro de quatro a dez dias. Apesar dos resultados positivos alcançados até agora, faz-se necessário a definição da dose e tempo para maior segurança e eficácia dessa terapia. Espera-se que os ensaios clínicos randomizados, que estão sendo planejados, possam esclarecer tais pontos.[18]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas disponíveis para avaliar revisões narrativas. Trata-se de uma revisão abrangente sobre uso do plasma convalescente no tratamento da COVID-19. Os autores abordam de maneira clara e descritiva os trabalhos levantados na literatura. No entanto, não informam como os estudos foram encontrados e quais os critérios de inclusão foi adotado.

HIDROXICLOROQUINA E AZITROMICINA

ARTIGO DE OPINIÃO \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Neste artigo de opinião, os autores apresentam os dados recalculados do estudo realizado por Gautret *et al.*, onde a eficácia da hidroxicloroquina (HCQ) foi avaliada em 36 pacientes com COVID-19. Nesse ensaio aberto e não randomizado, os dados coletados ao longo de seis dias incluíram a concentração plasmática de HCQ de cada paciente; as cargas virais respiratórias (medidas por RT-PCR); a coadministração ou não de azitromicina (AZC); o estado clínico dos pacientes, entre outras variáveis. Utilizando os valores publicados das concentrações plasmáticas de HCQ e equações farmacocinéticas básicas, os autores recalcularam as concentrações plasmáticas mínimas diárias, consideradas ideais para o estudo. De acordo com o modelo estatístico aplicado, as concentrações mínimas de HCQ para atingir 50% de probabilidade de um PCR-negativo no 3º dia foi calculada, com ou sem a coadministração da AZC. Os resultados indicam que seria necessária uma concentração mínima de HCQ de 8103 ng/ml (sem AZC) e 282 ng/mL (com AZC) em indivíduos com infecção do trato respiratório inferior. Para aqueles com infecção do trato respiratório superior, seria necessária uma concentração mínima de HCQ

de 2441 ng/ml (sem AZC), e de 83,9 ng/mL (com AZC). Para aqueles pacientes assintomáticos, seriam necessárias concentrações mínimas de HCQ ? 2 ng/ml, independentemente do cotratamento com AZC. Um modelo farmacocinético populacional foi usado para simular esquemas posológicos necessários para atingir concentrações alvo de HCQ. As simulações mostraram que, quando a HCQ é coadministrada com AZC, uma dose de carga é crítica para a rápida obtenção de concentrações alvo (direcionadas). O regime posológico sugerido para a HCQ (com AZC) é de 600 mg às 0h + 400 mg após 8 h, seguido de 200 mg a cada 8h. Quando a HCQ é administrado sem AZC, nenhuma dose segura e adequada de HCQ pode atingir concentrações direcionadas em pacientes com infecção do trato respiratório superior ou inferior. Os autores sugerem, baseados nesses novos cálculos, que a análise confirmou que o cotratamento de COVID-19 com HCQ e AZC aumenta a probabilidade de um resultado de PCR-negativo em pacientes, e que o estado clínico desses pacientes afeta o resultado do tratamento.[19]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion Papers*, 04/06 critérios foram atendidos. O estudo ressaltou a importância do monitoramento das concentrações plasmáticas dos medicamentos utilizados no combate à COVID-19, e sua correlação com achados clínicos, virais e com outras variáveis laboratoriais importantes para permitir ajustes posológicos, otimização da eficácia desses tratamentos e redução de possíveis eventos adversos. Contudo, nesse artigo, não foram apresentadas referências que atestem a adequação dos modelos utilizados nas análises. Em adição, informa-se que esta nova análise foi baseada em dados publicados a partir de um estudo com inúmeras limitações metodológicas. Portanto, os resultados aqui apresentados devem ser interpretados com cautela. Segundo os próprios autores, essa nova análise se limita à avaliação do desfecho tempo em relação à carga viral indetectável ; dessa forma, avaliações clínicas adicionais sobre outros desfechos ainda são necessárias. Por fim, o perfil benefício-risco do tratamento com esses fármacos precisa ser levado em consideração, devido a eventos adversos conhecidos associados ao uso da HCQ e AZC, principalmente eventos adversos cardíacos.

CLOROQUINA

ARTIGO DE OPINIÃO \ *FRANÇA*

Neste artigo, os autores levantam dados de ensaios realizados com o antimalárico cloroquina (CQ) e seus derivados em vários vírus, com base nos resultados *in vitro* e *in vivo* e discutem a sua aplicação para tratamento da COVID-19. Inicialmente, discorrem sobre o uso da CQ, que tem uma janela terapêutica estreita e pode causar retinopatia, além de problemas cardiovasculares com risco de vida, mesmo em pacientes sem comorbidades cardíacas. Comentam que não é recomendado combinar a CQ com macrolídeos como a Azitromicina, que são conhecidos por ter um efeito sinérgico no prolongamento do intervalo QT, levando a um risco aumentado de arritmia. Pela mesma razão, CQ e hidroxicloroquina (HCQ) não devem ser utilizadas concomitantemente com lopinavir/ritonavir ou com remdesivir. Quanto ao tratamento da COVID-19 com CQ ou HCQ, relembram que, é possível inibir as etapas dependentes de pH da replicação de vários vírus, o que já foi testado *in vitro* e *in*

vivo em diferentes cepas de vírus, como vírus da peste suína africana, HIV, SARS-CoV, influenza A, Chikungunya, Ebola, Zika e, recentemente, no SARS-CoV-2. Nos estudos de Gao *et al.*, Wang *et al.* e Colson *et al.*, a CQ poderia ser a primeira tentativa bem-sucedida de usar esse medicamento como antiviral *in vivo* (humano). No entanto, apesar do conhecimento acumulado nas últimas décadas, a CQ nunca foi selecionada como um tratamento definitivo ou eficaz em humanos, pois não conseguiu traduzir a eficácia *in vitro* em eficiência *in vivo*. Assim, ensaios clínicos bem projetados (randomizados e controlados) são urgentemente necessários para estabelecer claramente a segurança e a eficácia da cloroquina como tratamento.[20]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion Papers*, 5/6 critérios foram atendidos. Apesar de se tratar um artigo de opinião, os autores fazem um bom levantamento de ensaios com a CQ para inibição da replicação viral, que tiveram comprovação de eficácia *in vitro*, porém não tiveram o mesmo sucesso *in vivo* ou em ensaios. Dessa maneira, as mesmas limitações encontradas no passado podem ser repetir no presente. Assim, ainda é necessário aguardar o resultado de ensaios clínicos bem conduzidos para atestar a eficácia da CQ/HCQ no tratamento da COVID-19.

VACINA

DOCUMENTO INSTITUCIONAL \ *DIVERSOS PAÍSES*

Em levantamento da Organização Mundial da Saúde, com atualização no dia 15 de maio, são mencionadas 8 candidatos a vacinas contra SARS-CoV-2 em fase clínica de avaliação, são elas: vacina do tipo Adenovirus *type* 5 vector (CanSino Biological Inc. e Instituto de Biotecnologia de Pequim), mRNA encapsulada em LNP (desenvolvida pela Moderna/NIAID), inativada (Instituto Wuhan de Produtos Biológicos/Sinopharm); Inativada (Instituto de Produtos Biológicos de Pequim/Sinopharm); inativada com o adjuvante de vacinas Alum (Sinovac); ChAdOx1 (Universidade de Oxford); 3 LNP-mRNAs (BioNTech/Fosun Pharma/Pfizer); e Vacina de plasmídeo de DNA com eletroporação (Inovio Pharmaceuticals). Outros 110 candidatos a vacina estão na fase pré-clínica.[21]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Por se tratar de documento institucional, não cabe avaliação da qualidade metodológica. É um levantamento do cenário de desenvolvimento de vacinas para COVID-19, atualizado periodicamente.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

ANTICORPOS

PRÉ-CLÍNICO \ *CHINA*

Neste artigo, os autores produziram quatro anticorpos específicos (B5, B38, H2 e H4) para a proteína de ligação específica (RBD) do SARS-CoV-2, causador da COVID-19, usando linfócitos B de doadores que tiveram a doença. Em seguida, estudaram as atividades neutralizantes desses quatro anticorpos contra o SARS-CoV-2. Todos exibiram atividades neutralizantes, com valores de IC50 variando de 0,177 ?g/ml a 1,375 ?g/mL. Os coquetéis B38 e H4 apresentaram capacidade de neutralização sinérgica, mesmo na presença de uma titulação viral mais alta, além de apresentar maior afinidade à proteína de ligação viral e à ECA2. Para explorar a eficácia de proteção de B38 e H4 contra o SARS-CoV2, camundongos transgênicos para ECA2 receberam uma dose única de 25 mg/kg de B38 ou H4, 12 horas após a inoculação viral. Observou-se uma redução da carga viral 3 dias após a inoculação nos grupos B38 e H4, significativamente inferiores ao grupo veículo (PBS), com uma redução de 32,8% e 26%, respectivamente. O exame histopatológico indicou que broncopneumonia grave e pneumonia intersticial puderam ser observadas nos camundongos do grupo controle, com edema e descamação das células epiteliais brônquicas e infiltração de linfócitos nos espaços alveolares. Broncopneumonia leve foi observada no grupo H4, enquanto nenhuma lesão foi observada no grupo B38. Em seguida, fizeram uma análise de bioinformática e modelagem do B38 e H4, evidenciando as alterações estruturais que favorecem a ligação desses anticorpos ao SARS-CoV-2 e não ao SARS-CoV. Além disso, análises adicionais indicaram que 18 dos 21 aminoácidos na RBD estão envolvidos na ligação de B38 e ECA2, o que explica por que B38 abole a ligação entre o RBD do vírus COVID-19 e o receptor na célula hospedeira. Concluem que a caracterização dos epítopos de RBD do vírus COVID-19 fornecerá informações valiosas para o desenvolvimento da vacina, de peptídeos que sejam capazes de inibir a ligação viral ou que os próprios anticorpos neutralizantes também são candidatos promissores ao tratamento profilático e terapêutico contra a COVID-19.[22]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas disponíveis para avaliação deste tipo de estudo. Trata-se de um experimento robusto que permitiu o desenvolvimento de um anticorpo específico para o SARS-CoV-2. Apesar de promissores, os dados ainda não podem ser extrapolados para o tratamento da COVID-19, sendo necessária a condução de ensaios clínicos para atestar a eficácia e viabilidade desta opção terapêutica.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136 SUS MINISTÉRIO DA SAÚDE PÁTRIA AMADA BRASIL GOVERNO FEDERAL

REFERÊNCIAS

1. Pilkington V, Pepperrell T, Hill A. **A review of the safety of favipiravir – a potential treatment in the COVID-19 pandemic?**. J Virus Erad. 2020 Apr 30;6(2):45-51.
2. Qaseem A, Yost J, Etxeandia-Ikobaltzeta I, Miller MC, Abraham GM, Obley AD, *et al.* **Should Clinicians Use Chloroquine or Hydroxychloroquine Alone or in Combination With Azithromycin for the Prophylaxis or Treatment of COVID-19? Annals of Internal Medicine**. https://doi.org/10.7326/M20-1998.
3. Stein C, Falavigna M, Pagano CGM, Gräf DD, Matuoka JY, Oliveira Jr HA, *et al.* **Associação hidroxicloroquina/cloroquina e azitromicina para Covid-19**. Revisão sistemática rápida. Disponível em: https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/05/18/associacao-hidroxicloroquina-cloroquina-e-azitromicina-para-covid-19-revisao-sistematica-rapida/
4. Colpani V, Stein C, Pagano CGM, Gräf DD, Matuoka JY, Medeiros FC, *et al.* **Corticoides para infecção por SARS-CoV-2 (Covid-19) Revisão sistemática rápida**. Disponível em: https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/05/18/corticoides-para-infeccao-por-sars-cov-2-covid-19-revisao-sistematica-rapida/.
5. Antinori A, Cossu MV, Ridolfo Al.**, Rech R, Bonazzetti C, Pagani G,** *et al.* Compassionate remdesivir treatment of severe covid-19 pneumonia in intensive care unit (icu) and non-icu patients: clinical outcome and differences in post_treatment hospitalisation status. Pharmacological Research. (2020). DOI: https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104899
6. Huang Q, Deng X, Li Y, Sun X, Chen Q, Xie M, *et al.* **Clinical characteristics and drug therapies in patients with the common-type coronavirus disease 2019 in Hunan, China**. International Journal of Clinical Pharmacy. 2020. doi: https://doi.org/10.1007/s11096-020-01031-2
7. Joyner M J, Wright R S, Fairweather D, *et al.* **Early Safety Indicators of COVID-19 Convalescent Plasma in 5,000 Patients**. medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.05.12.20099879.
8. Sciascia S, Aprà F, Baffa A, Baldovino S, Boaro D, Boero R, *et al.* **Pilot prospective open, single-arm multicentre study on off-label use of tocilizumab in patients with severe COVID-19**. Clin Exp Rheumatol [Internet]. 2020;38. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32359035
9. Solaimanzadeh I. **Nifedipine and Amlodipine are associated with improved mortality and decreased risk for intubation and mechanical ventilation in elderly patients hospitalized for COVID-19**. Cureus. 2020;12(5). Available from: http://doi.org/10.7759/cureus.8069
10. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, *et al.* **An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study**. The Lancet. 1o de maio de 2020
11. Vouri S, Thai T, Winterstein A. **An evaluation of co-use of chloroquine or hydroxychloroquine plus azithromycin on cardiac outcomes: A pharmacoepidemiological study to inform use during the COVID19 pandemic**. Research in Social and Administrative Pharmacy. https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2020.04.031;
12. Yu B, Li C, Chen P, Zhou N, Wang L, Li J, *et al.* **Low dose of hydroxychloroquine reduces fatality of critically ill patients with COVID-19**. Sci China Life Sci [Internet]. 2020; Available from: https://doi.org/10.1007/s11427-020-1732-2

13. Wadud N, Ahmed N, Mannu Shergil M, Khan M, Krishna MG, Gilani A, *et al.* **Improved survival outcome in SARs-CoV-2 (COVID-19) Acute Respiratory Distress Syndrome patients with Tocilizumab administration**. medRxiv. 1o de janeiro de 2020;2020.05.13.20100081.
14. Bessière F, Roccia H, Delinière A, Charrière R, Chevalier P, Argaud L, Cour M. **Assessment of QT Intervals in a Case Series of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Treated With Hydroxychloroquine Alone or in Combination With Azithromycin in an Intensive Care Unit**. JAMA Cardiol. 2020 May 1. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1787.
15. Mazzitelli M, Arrighi E, Serapide F, *et al.* **Use of subcutaneous tocilizumab in patients with COVID-19 pneumonia**. Journal of Medical Virology. https://doi.org/10.1002/jmv.26016
16. Duramaz BB, Yozgat CY, Yozgat Y, Turel O. **Appearance of Skin Rash in Pediatric Patients with COVID-19: Three Case Presentations**. Dermatol Ther. 2020 May 15;:e13594. doi: 10.1111/dth.13594. [Epub ahead of print]
17. Valencia-Sanchez C, Wingerchuk DM. **A fine balance: Immunosuppression and immunotherapy in a patient with multiple sclerosis and COVID-19**. Mult Scler Relat Disord. 2020;42. Available from: http://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102182
18. Fischer JC, Zänker K, Griensven M, Schneider M, Milles DK, Knoefel WT, *et al.* **The role of passive immunization in the age of SARS-CoV-2: an update**. Eur J Med Res (2020) 25:16 https://doi.org/10.1186/s40001-020-00414-5
19. Okour, M, Al.**-Kofahi, M & Austin, D**. Hydroxychloroquine and azithromycin as potential treatments for COVID-19; clinical status impacts the outcome. J Pharmacokinet Pharmacodyn (2020). https://doi.org/10.1007/s10928-020-09689-x
20. Rebeaud ME, Zores F. **SARS-CoV-2 and the Use of Chloroquine as an Antiviral Treatment**. Front Med (Lausanne). 2020 Apr 24;7:184. doi: 10.3389/fmed.2020.00184.
21. WHO. **DRAFT landscape of COVID-19 candidate vaccines – 15 May 2020**. 2020. Acesso em: 18/05/2020. Disponível em: https://www.who.int/who-documents-detail/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines
22. Wu Y, Wang F, Shen C, Peng W, Li D, Zhao C, *et al.* **A noncompeting pair of human neutralizing antibodies block COVID-19 virus binding to its receptor ACE2**. Science (80-) [Internet]. 2020 May 13;eabc2241. Available from: http://science.sciencemag.org/content/early/2020/05/12/science.abc2241.abstract
23. Brasil. **Ministério da Saúde**. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. **Boletim Ética em Pesquisa – Edição Especial Coronavírus (Covid-19)**. CONEP/CNS/MS. 2020, 15:página 1-página 39

ESTRATÉGIA DE BUSCA:

CITAÇÃO

BRASIL. Departamento de Ciência e Tecnologia. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Ministério da Saúde. **Informe Diário de Evidências – COVID-19 (19 de maio de 2020)**. 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados em 18/05/2020 na base *ClinicalTrials.gov*.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
1	NCT04391309		IC14	Placebo	Ainda não recrutando	18/05/2020	Implicit Bioscience; University of Washington
2	NCT04391101		Plasma convalescente		Ainda não recrutando	18/05/2020	Hospital San Vicente Fundaci√≥n; Cl√≠nica Le√≥n XIII; Grupo de Inmunodeficiencias primarias Universidad de Antioquia; Cl√≠nica Universitaria Bolivariana; Hospital Pablo Tob√≥n Uribe; Cl√≠nica Rosario El Tesoro; Cl√≠nica Las Am√©ricas; Cl√≠nica Cardiovid
3	NCT04392141		Colchicina		Recrutando	18/05/2020	Kermanshah University of Medical Sciences
4	NCT04392414		Plasma convalescente hiperimune	Plasma padrão	Recrutando	18/05/2020	Federal Research Clinical Center of Federal Medical & Biological Agency, Russia
5	NCT04391127		Hidroxicloroquina; ivermectina	Placebo	Recrutando	18/05/2020	Centenario Hospital Miguel Hidalgo
6	NCT04392128		Hidroxicloroquina + azitromicina	Placebo	Ainda não recrutando	18/05/2020	Institut de Cancerologie Strasbourg Europe
7	NCT04391179		Dipiridamol	Placebo	Ainda não recrutando	18/05/2020	Yogendra Kanthi; University of Michigan
8	NCT04392232		Plasma convalescente		Recrutando	18/05/2020	TriHealth Inc.
9	NCT04392427		Nitazoxanida; Ribavirina; Ivermectina		Ainda não recrutando	18/05/2020	Mansoura University
10	NCT04392219		EIDD-2801	Placebo	Recrutando	18/05/2020	Ridgeback Biotherapeutics, LP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
1	22/03/20	Avaliação da segurança e eficácia clínica da Hidroxicloroquina associada à azitromicina em pacientes com pneumonia causada por infecção pelo vírus SARS-Cov2 — Aliança COVID-19 Brasil II: Pacientes Graves	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
2	23/03/20	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes hospitalizados com síndrome respiratória grave no âmbito do novo Coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado.	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
3	25/03/20	Estudo aberto, controlado, de uso de hidroxicloroquina e azitromicina para prevenção de complicações em pacientes com infecção pelo novo coronavírus (COVID-19): Um estudo randomizado e controlado	Associação Beneficente Síria
4	26/03/20	Um estudo internacional randomizado de tratamentos adicionais para a COVID-19 em pacientes hospitalizados recebendo o padrão local de tratamento. Estudo Solidarity	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas-INI/FIOCRUZ
5	01/04/20	Avaliação de Protocolo de Tratamento COVID-19 com associação de Cloroquina/Hidroxicloroquina e Azitromicina para pacientes com pneumonia	Hospital São José de Doenças Infecciosas — HSJ/ Secretaria de Saúde Fortaleza
6	01/04/20	Desenvolvimento de vacina para SARS-CoV-2 utilizando VLPs	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
7	03/04/20	Aliança COVID-19 Brasil III Casos Graves — Corticoide	Associação Beneficente Síria
8	03/04/20	Estudo Clínico Fase I com células mesenquimais para o tratamento de COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
9	03/04/20	Protocolo de utilização de hidroxicloroquina associado a azitromicina para pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e doença pulmonar (COVID-19)	Hospital Brigadeiro UGA V-SP
10	04/04/20	Ensaio clínico randomizado para o tratamento de casos moderados a graves da doença causada pelo novo coronavírus-2019 (COVID-19) com cloroquina e colchicina	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
11	04/04/20	Ensaio Clínico Pragmático Controlado Randomizado Multicêntrico da Eficácia de Dez Dias de Cloroquina no Tratamento da Pneumonia Causada por SARS-CoV2	CEPETI — Centro de Estudos e de Pesquisa em Terapia Intensiva
12	04/04/20	Plasma convalescente como alternativa terapêutica para o tratamento de SARS-CoV2	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
13	04/04/20	Ensaio clínico utilizando N-acetilcisteína para o tratamento de síndrome respiratória aguda grave em pacientes com Covid-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
14	04/04/20	Suspensão dos bloqueadores do receptor de angiotensina e inbidores da enzima conversora da angiotensina e desfechos adversos em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus (SARS-CoV2) — Brace Corona trial	Instituto D'or de Pesquisa e Ensino
15	04/04/20	Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando Hidroxicloroquina para prevenção de hospitalização e complicações respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnostico confirmado ou presuntivo de infecção pelo (COVID-19) — Coalizão Covid-19 Brasil V — Pacientes não Hospitalizados	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
16	05/04/20	Ensaio clinico randomizado, duplo cego e controlado por placebo para avaliar eficácia e segurança da hidroxicloroquina e azitromicina versus placebo na negativação da carga viral de participantes com síndrome gripal causada pelo SARS-CoV2 e que não apresentam indicação de hospitalização	Hospital Santa Paula (SP)
17	08/04/20	Estudo prospectivo, não randomizado, intervencional, consecutivo, da combinação deHidroxicloroquina e Azitromicina em pacientes sintomáticos graves com a doença COVID-19	Hospital Guilherme Alvaro — Santos — SP
18	08/04/20	Estudo clínico de conceito, aberto, monocêntrico, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação àazitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) causada pelovírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
19	08/04/20	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes com comorbidades, sem síndrome respiratória grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
20	08/04/20	Quimioprofilaxia com cloroquina em população de alto risco para prevenção de infecções por SARS-CoV-2/gravidade da infecção. Ensaio clínico randomizado de fase III	Instituição Instituto René Rachou/ FIOCRUZ Minas
21	11/04/20	Uso de plasma de doador convalescente para tratar pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (COVID-19)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP
22	14/04/20	Novas Estratégias Terapêuticas em Pacientes com Pneumonia Grave Induzida por Sars-Cov-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
23	14/04/20	Ensaio clínico de prova de conceito, multicêntrico, paralelo, randomizado e duplo-cego para avaliação da segurança e eficácia da nitazoxanida 600 mg em relação ao placebo no tratamento de participantes da pesquisa com COVID-19 hospitalizados em estado não crítico	Hospital Vera Cruz S. A.
24	14/04/20	Novo esquema terapêutico para falência respiratória aguda associada a pneumonia em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
25	14/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) de intensidade leve causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
26	16/04/2020	Impacto do uso de medicações antirretrovirais e da cloroquina sobre a ocorrência e gravidade de infecção pelo novo Coronavírus 2019 (SARS-CoV-2)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
27	17/04/20	Uso de plasma convalescente submetido à inativação de patógenos para o tratamento de pacientes com COVID-19 grave	Instituto Estadual de Hematologia Arthur Siqueira Cavalcanti — HEMORIO
28	17/04/20	Plasma convalescente como alternativa de tratamento de casos graves de SARS-CoV-2	Unidade de Hemoterapia e Hematologia Samaritano LTDA.
29	17/04/20	Hidroxicloroquina e Lopinavir/ Ritonavir para melhorar a saúde das pessoas com COVID-19	Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais — PUCMG

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
30	18/04/20	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança de succinato sódico de metilprednisolona injetável no tratamento de pacientes com sinais de síndrome respiratória aguda grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
31	18/04/20	Estudo clinico de eficácia e segurança da inibição farmacológica de bradicinina para o tratamento de COVID-19	Faculdade de Ciências Medicas — UNICAMP
32	21/04/20	Avaliação do Uso Terapêutico da Hidroxicloroquina em Pacientes acometidos pela forma Leve da COVID-19: Ensaio Clínico Randomizado	Fundação de Saúde Comunitária de Sinop
33	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo — CTTB
34	27/04/2020	Estudo clínico de fase I para o uso de celulas-tronco mesenquimais em pacientes com Covid-19.	Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul — HCPA/UFRGS
35	30/04/2020	Avaliação das Características Clínicas, Laboratoriais e Prognóstico de Pacientes com Lesão Cardíaca Infectados pelo COVID-19 ou Cardiotoxicidade pelo Tratamento com Hidroxicloroquina ou Azitromicina: CORONAHEART Registry	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo — HCFMUSP
36	04/05/2020	Determinação de fatores de risco, resposta imune e microbioma/viroma na evolução da infecção pelo novo Coronavirus (SARS-CoV-2) em pacientes receptores de transplante de células hematopoiéticas, com neoplasias hematológicas ou tumores sólidos tratados ou não com hidroxicloroquina e/ou tocilizumabe	Fundação Antônio Prudente Hospital A. C. Camargo Cancer Center
37	04/05/2020	Eculizumabe no tratamento de casos graves Covid-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP
38	04/05/2020	Eficácia e segurança do tocilizumabe em pacientes com Covid-19 e preditores de gravidade: Ensaio clínico randomizado	Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência — SP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
39	07/05/2020	Monitorização dos efeitos cardiovasculares da Hidroxicloroquina/Azitromicina em pacientes com COVID-19	Universidade Federal de São Paulo Unifesp
40	12/05/2020	Eficácia de três protótipos de um dispositivo para redução da dispersão por aerolização em atendimentos odontológicos de urgência em tempos de pandemia de SARS-CoV-2: um ensaio clínico randomizado controlado	União Brasileira de Educação e Assistência
41	12/05/2020	Atenção em Saúde Mental por Teleatendimento para Profissionais de Saúde no Contexto da Infecção SARS-CoV-2	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
42	12/05/2020	Plasma convalescente (PCONV) como terapia de prevenção de complicações associadas a infecção por Coronavírus: ensaio clínico randomizado fase 2 comparando eficácia de plasma imune a SARS-CoV-2 versus controle (plasma convencional) em pacientes adultos diagnosticados com COVID-19	Centro de Hematologia e Hemoterapia – HEMOCENTRO
43	12/05/2020	A fotobiomodulação associada ao campo magnético estático é capaz dediminuir o tempo de permanência em UTI de pacientes com COVID-19: Ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, triplo-cego	Associação Dr. Bartholomeu Tacchini
44	15/05/20	O papel de intervenções de saúde tele-guiadas durante a pandemia por COVID-19 no controle glicêmico e na atitude frente à doença em pacientes com diabetes mellitus: um ensaio clínico randomizado	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
45	15/05/20	Ventilador Eletropneumático ¿ FRANK 5010	Fundação Universidade de Caxias do Sul – FUCS/RS
46	16/05/20	Estudo de intervenção para avaliação diagnóstica baseada em aspectos clínicos, virológicos e abordagem terapêutica escalonada e multimodal na COVID-19 em pacientes transplantados de órgãos sólidos.	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
47	16/05/20	Estudo aberto de uso de tocilizumabe em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo associada ao COVID-19: Estudo fase II	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
48	16/05/20	ESTUDO CONTROLADO DE FASE IIb, DUPLO CEGO E RANDOMIZADO PARA AVALIAR EFICÁCIA E SEGURANÇA DA IVERMECTINA EM PACIENTES COM SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE DURANTE A PANDEMIA DE COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
49	19/05/20	AVALIAÇÃO DO USO DE IVERMECTINA ASSOCIADO A LOSARTANA PARA PROFILAXIA DE EVENTOS GRAVES EM PACIENTES COM DOENÇA ONCOLÓGICA ATIVA E DIAGNÓSTICO RECENTE DE COVID-19.	Fundação Faculdade de Medicina
50	20/05/20	Imunoterapia passiva como alternativa terapêutica de tratamento de pacientes com a forma grave de COVID-19.	Fund. Centro Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais
51	20/05/20	Plasma Convalescente para Pacientes Críticos com COVID-19	União Oeste Paranaense de Estudos e Combate ao Câncer
52	21/05/20	Ensaio clínico fase 2 para comparar a eficácia e segurança de diferentes doses de Ivermectina em pacientes com diagnóstico de infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2)	Centro de Ciências Biológicas e da Saúde

Atualizações constantes sobre os ensaios clínicos aprovados pela CONEp podem ser encontradas no endereço acessado pelo código ao lado.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972